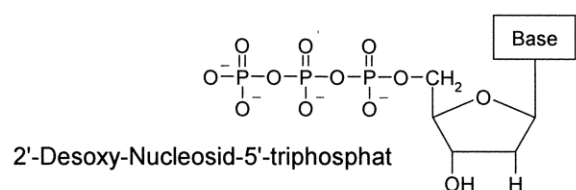
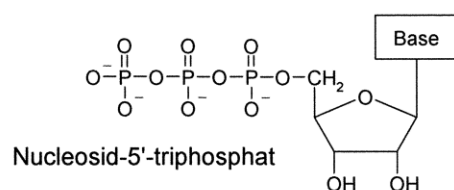
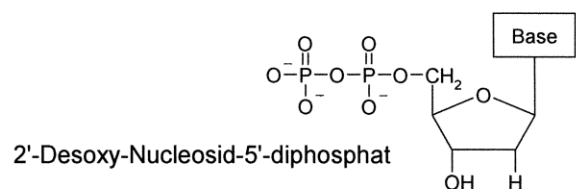
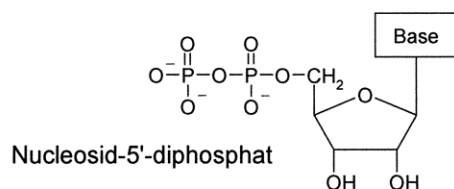
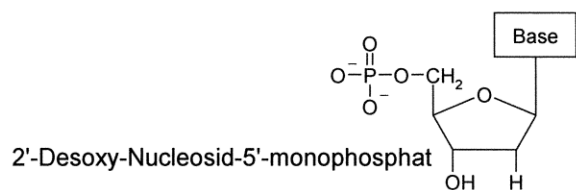
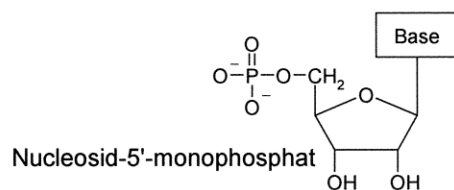
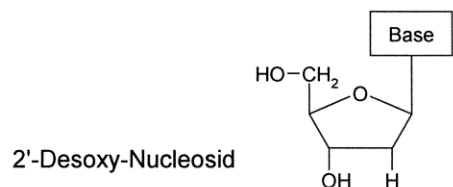
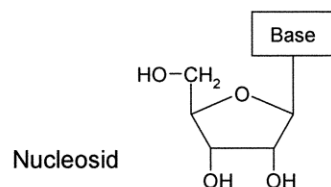
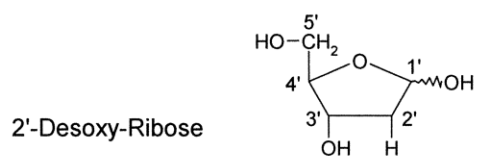
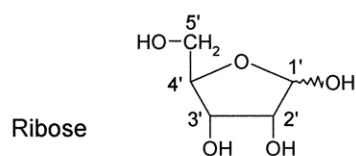
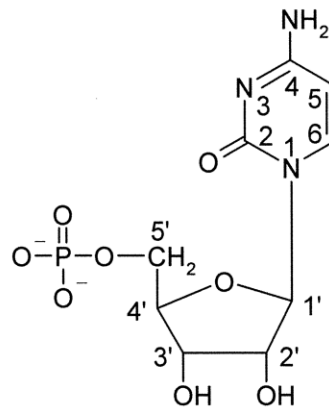
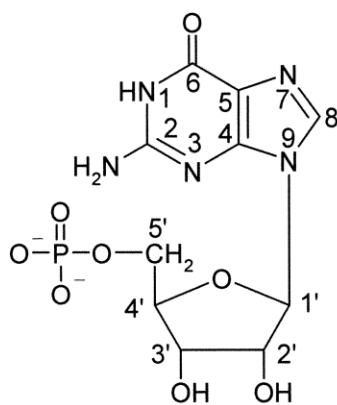
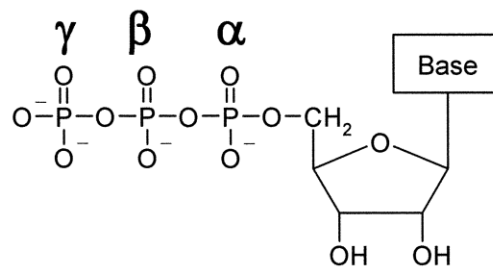


Purinbasen	Purinnucleoside	Purinnucleotide		
Adenin	Adenosin	Adenosinmonophosphat Adenosindiphosphat Adenosintriphosphat	(Adenylat)	AMP ADP ATP
Guanin	Guanosin	Guanosinmonophosphat Guanosindiphosphat Guanosintriphosphat	(Guanylat)	GMP GDP GTP
Pyrimidinbasen	Pyrimidinnucleoside	Pyrimidinnucleotide		
Uracil	Uridin	Uridinmonophosphat Uridindiphosphat Uridintriphosphat	(Uridylat)	UMP UDP UTP
Thymin	Thymidin	Thyminmonophosphat Thymidindiphosphat Thymidintriphosphat	(Thymidylat)	TMP TDP TTP
Cytosin	Cytidin	Cytidinmonophosphat Cytidindiphosphat Cytidintriphosphat	(Cytidylat)	CMP CDP CTP

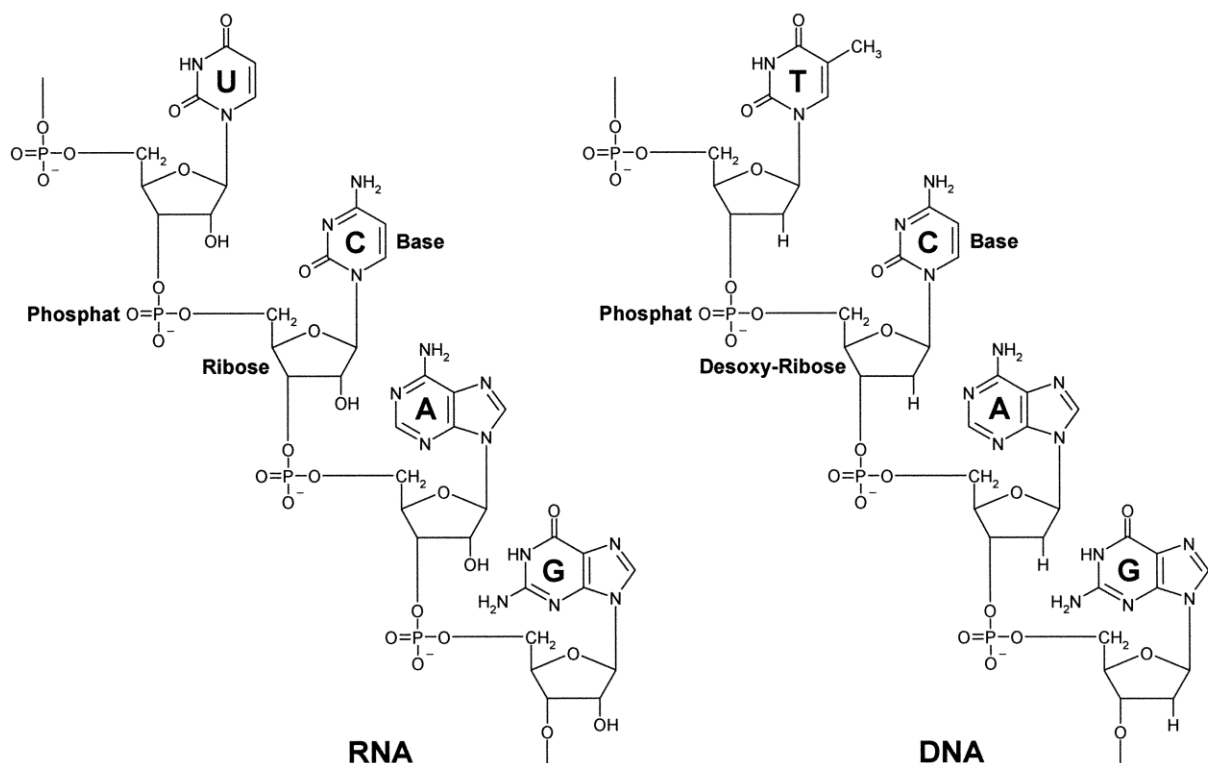




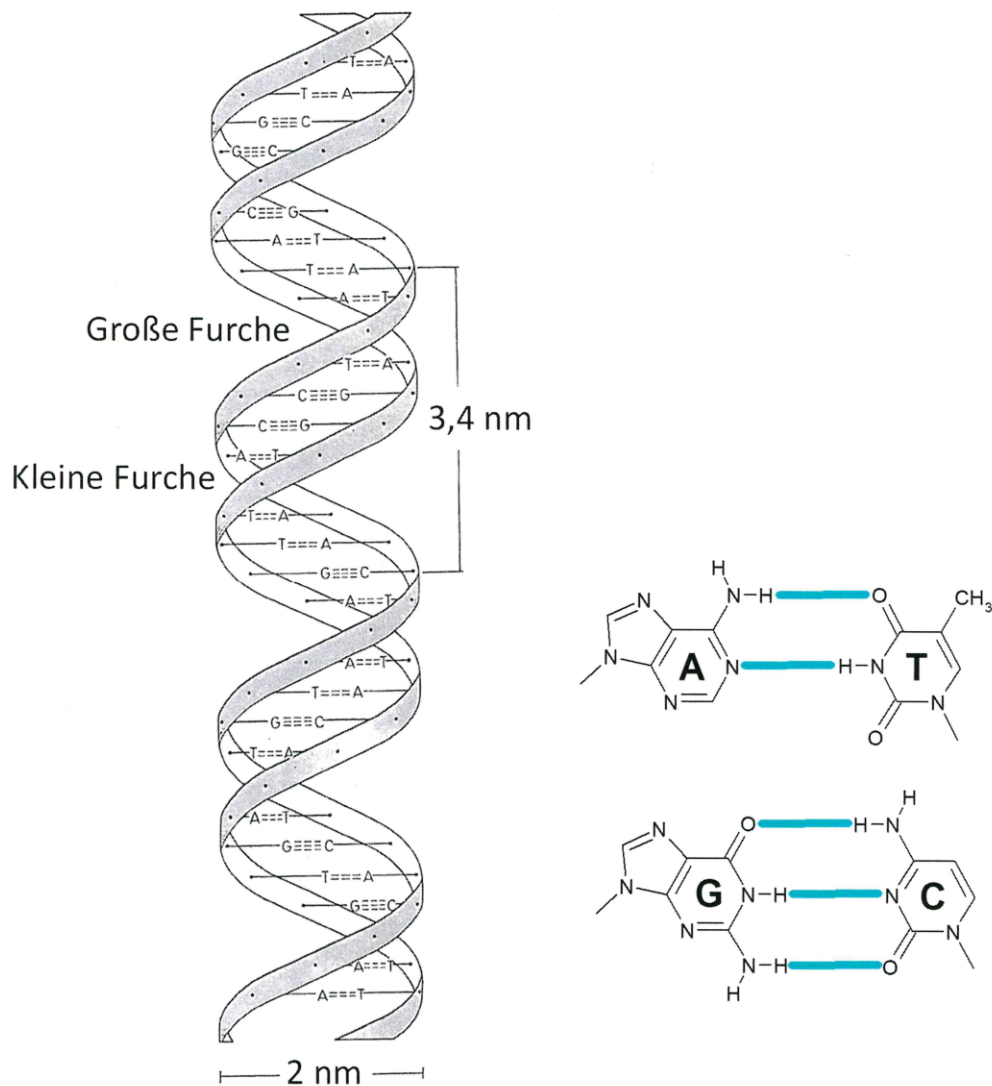
Nummerierung der Positionen der Nucleosidmonophosphate am Beispiel des Guanosinmonophosphats (links) und des Cytidinmonophosphats (rechts).



Die einzelnen Phosphatgruppen der Nucleosid- und Desoxynucleosidtriphosphate werden als **α**-, **β**- und **γ**-Phosphat bezeichnet.

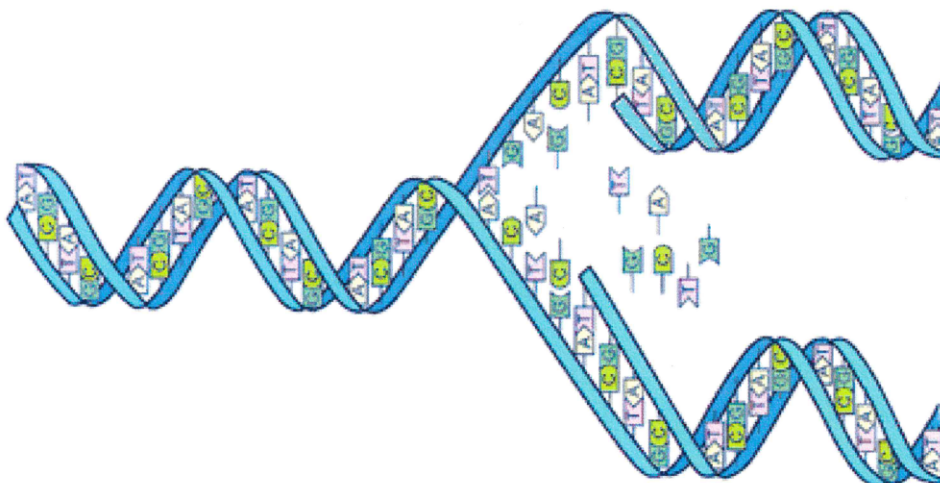


Struktur der RNA und DNA. Dargestellt ist jeweils ein Ausschnitt aus einem Einzelstrang.

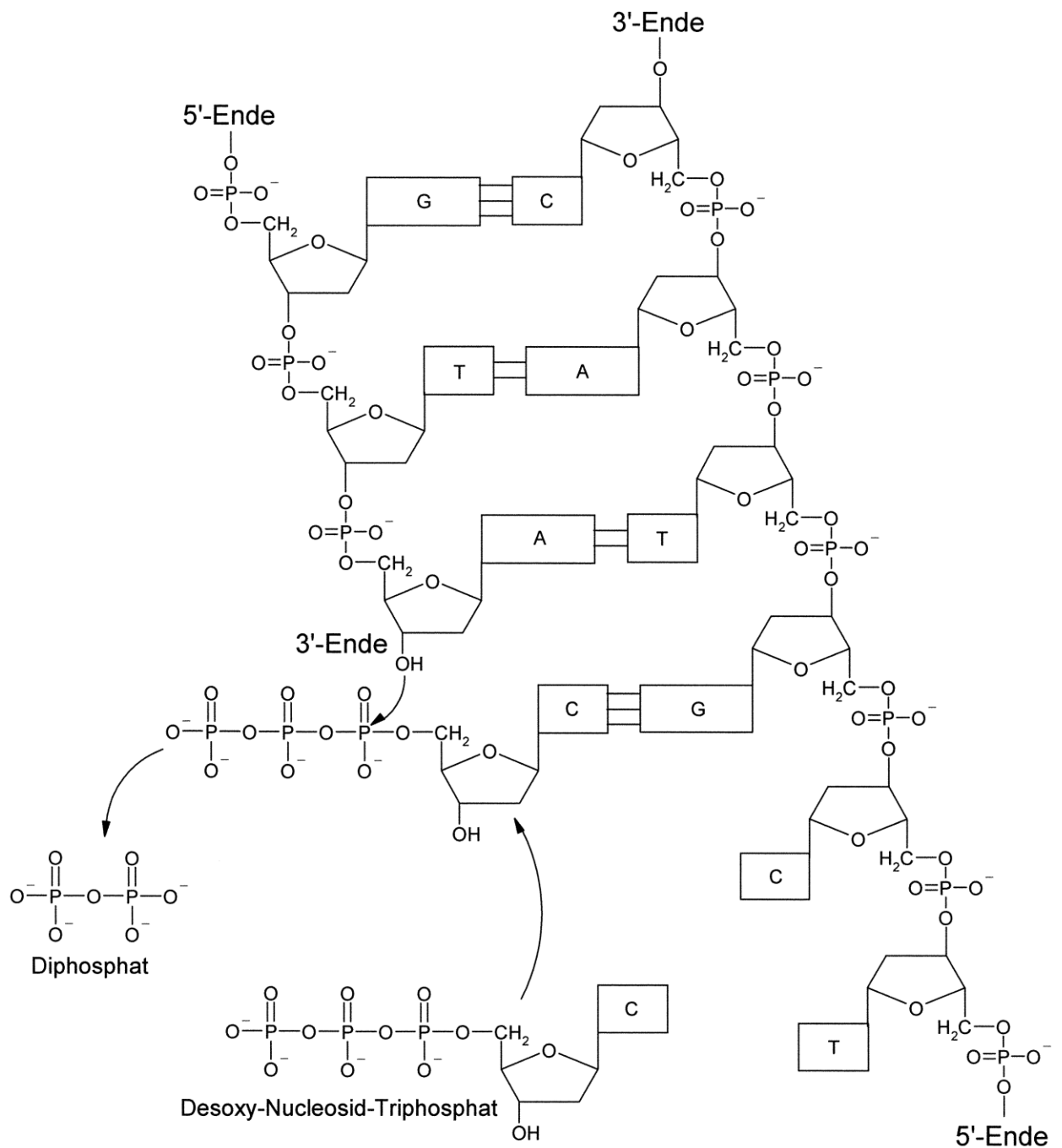


Struktur der DNA-Doppelhelix. Die Bänder stellen das Zucker-Phosphat-Rückgrat dar. Die Wasserstoffbrückenbindungen sind als gestrichelte Linien angedeutet (rechts Detaildarstellung der Wasserstoffbrückenbindungen).

Nach Kössel H. Molekulare Biologie. Ernst Klett Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1970.



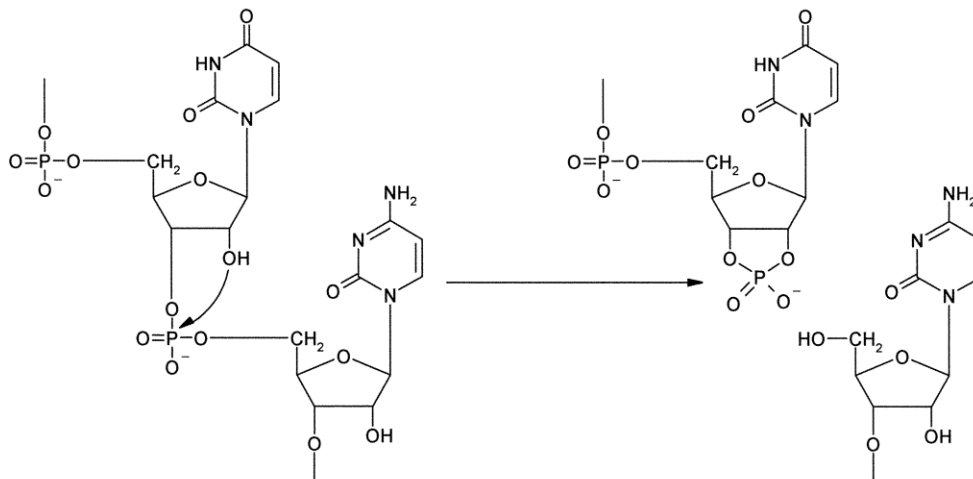
Prinzipieller Mechanismus der DNA-Replikation. (<http://www.onlinezyklopaedie.de/r/re/replikation.html>)



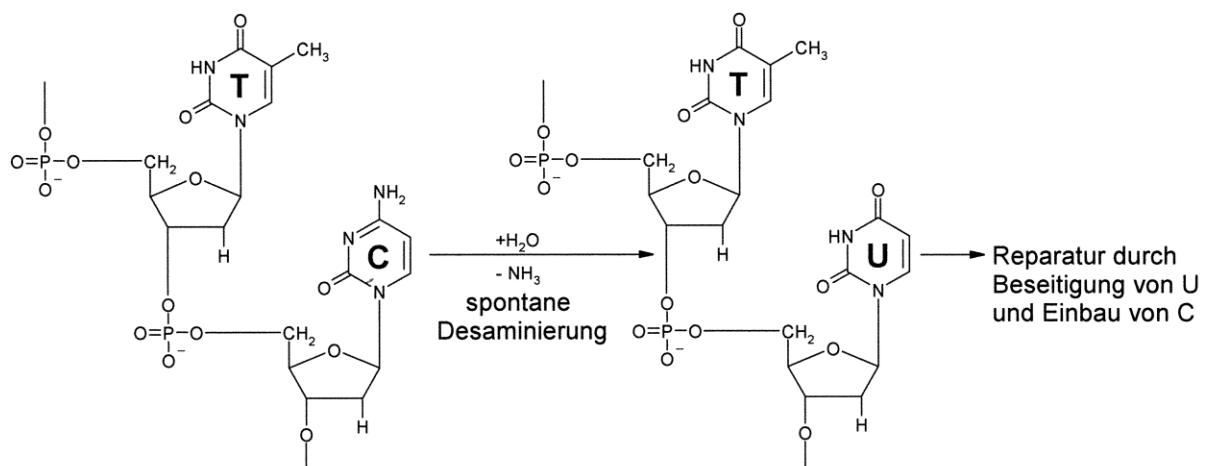
Reaktionsmechanismus der DNA-Replikation.

Exkurs: Gründe für die hohe Stabilität der DNA

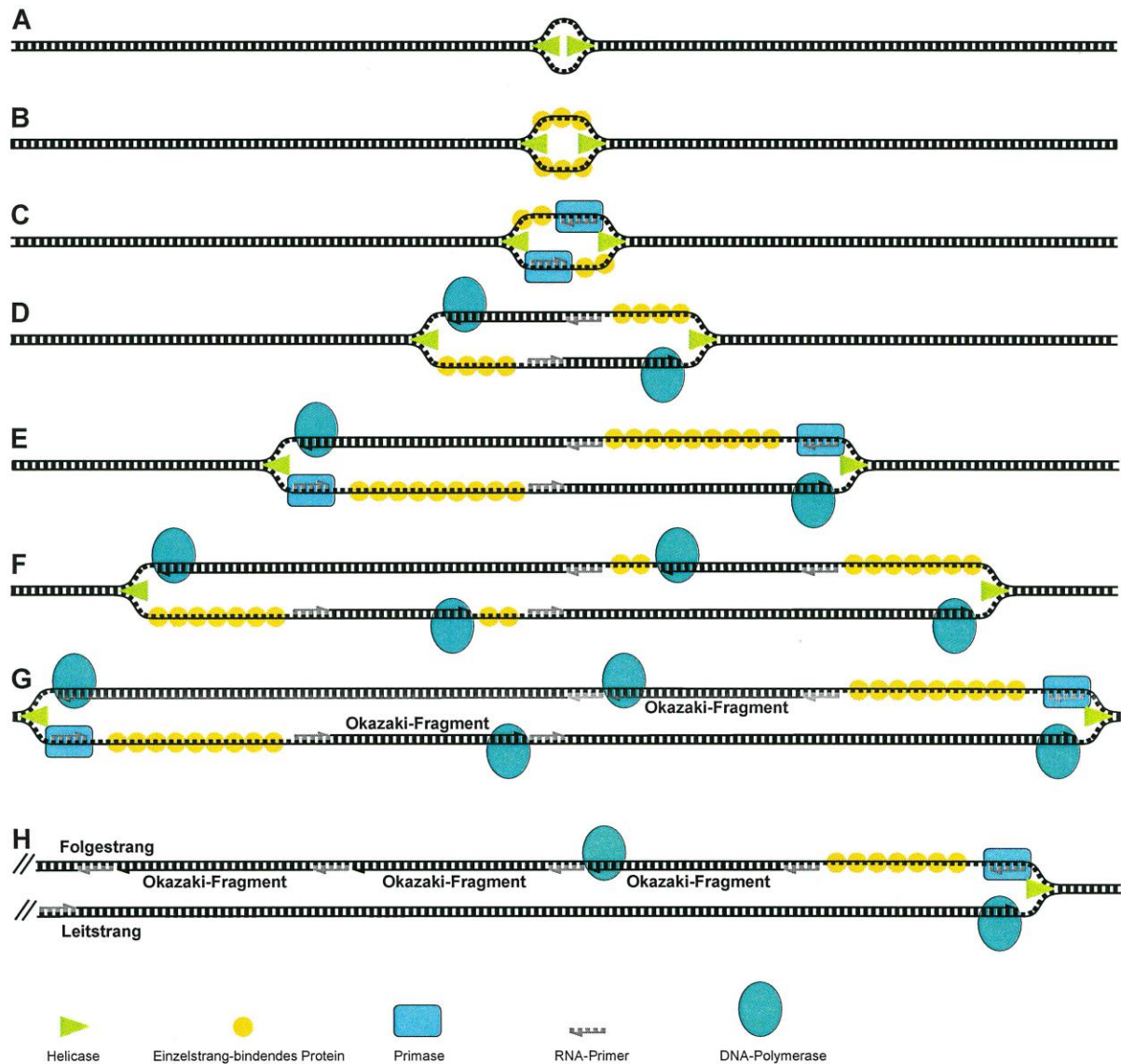
Das Zucker-Phosphat-Rückgrat der RNA ist insbesondere unter alkalischen Bedingungen instabil. Die 2'-Hydroxygruppen der einzelnen Ribose-Einheiten können mit den benachbarten Phosphatgruppen reagieren, so dass es zu Strangbrüchen kommt. DNA ist durch das Fehlen der 2'-Hydroxygruppen chemisch stabiler.



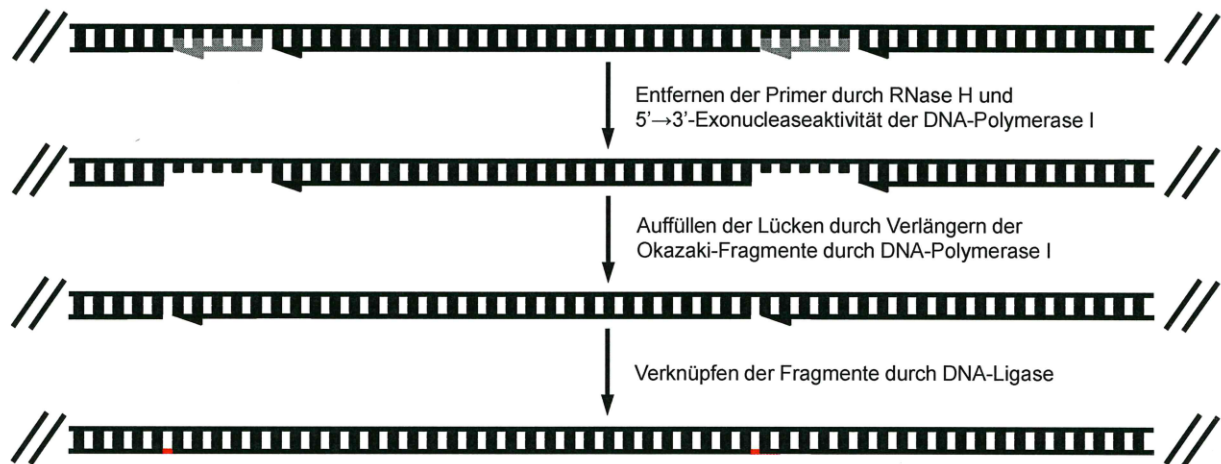
Ein indirekter Grund für die hohe Stabilität der DNA ist das Auftreten von Thymin anstelle von Uracil. Cytosin wandelt sich durch Anlagerung von Wasser und Abspaltung von Ammoniak (NH_3) leicht in Uracil um (**spontane Desaminierung**). Ein solches Ereignis würde nach Vervielfältigung der DNA zum Austausch eines C-G-Basenpaars gegen ein T-A-Basenpaar führen. In der Zelle vorhandene DNA-Reparaturmechanismen erkennen jedoch Uracil in DNA-Molekülen als fehlerhaft und ersetzen es wieder durch Cytosin.



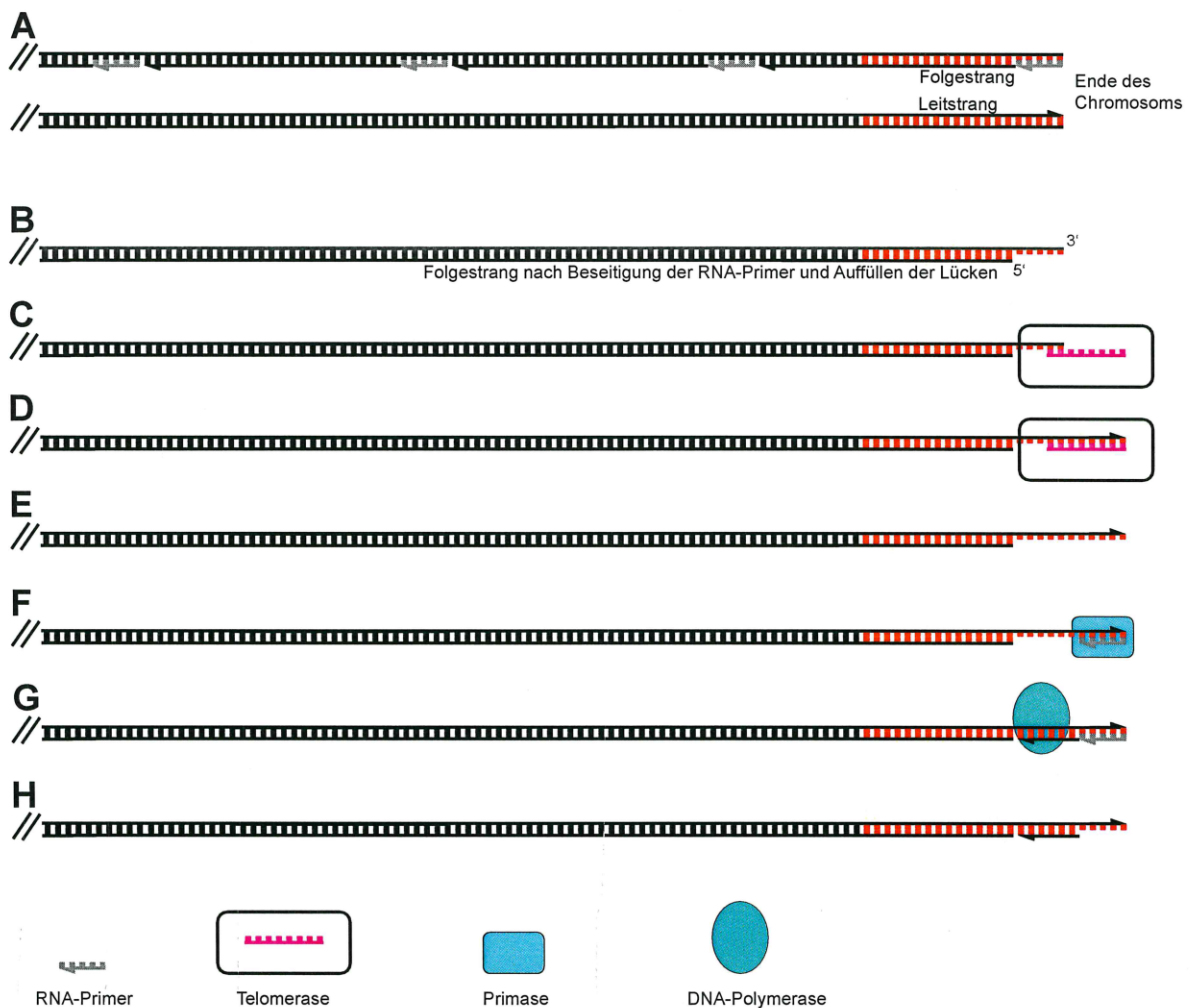
- A-B: Initiation der DNA-Replikation, Entstehung der Replikationsblase
 C-D: Beginn des Leitstrangs
 (an beiden Elternsträngen, aber in entgegengesetzte Richtungen)
 E-G: Beginn des Folgestrangs
 (an beiden Elternsträngen, aber in entgegengesetzte Richtungen)
 H: Übliche Darstellung der Replikationsgabel
 (Es wird nur eine Seite der Replikationsblase betrachtet)



Beseitigung der RNA-Primer, Auffüllen der Lücken und Verknüpfung der DNA-Fragmente im Folgestrang

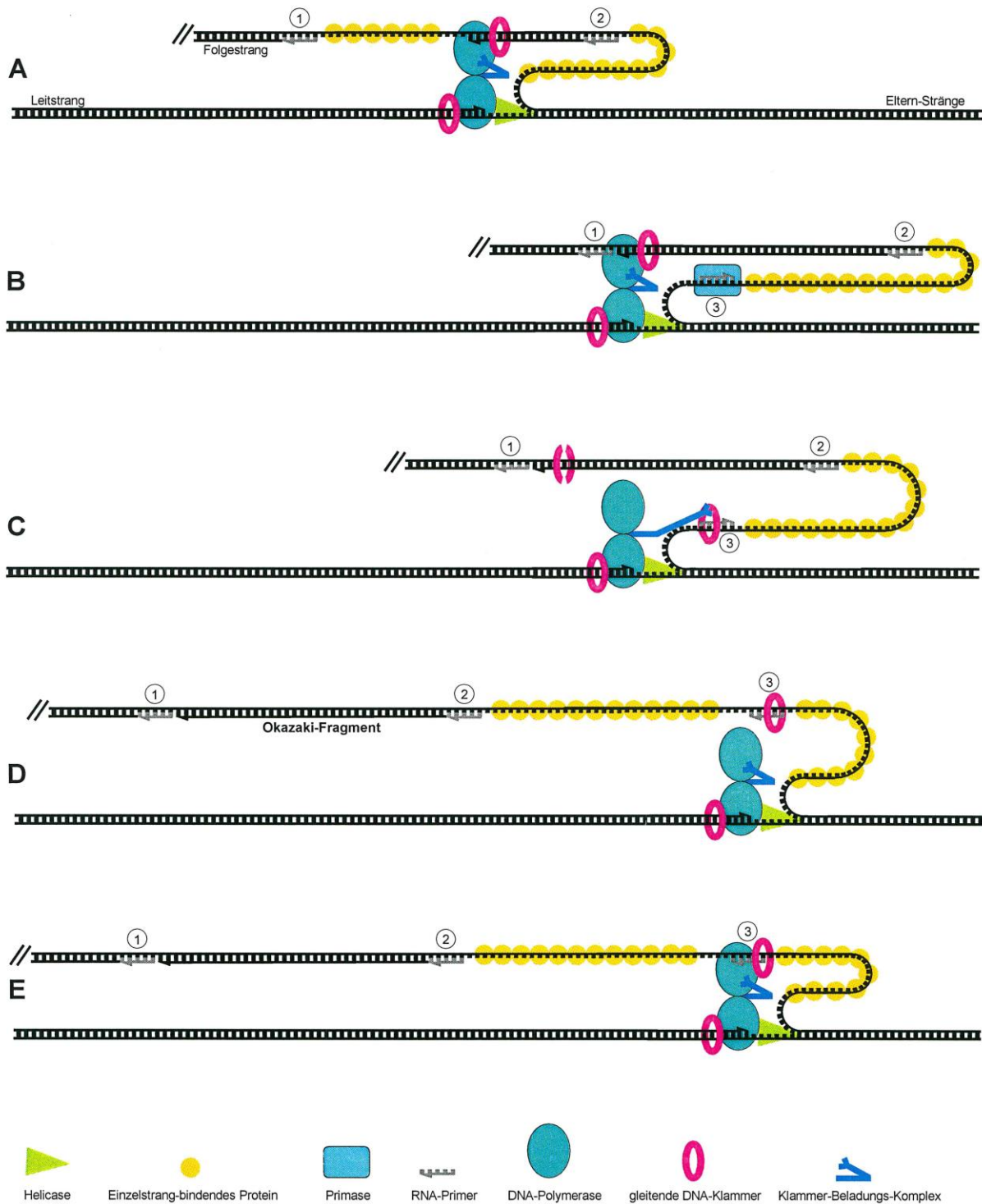


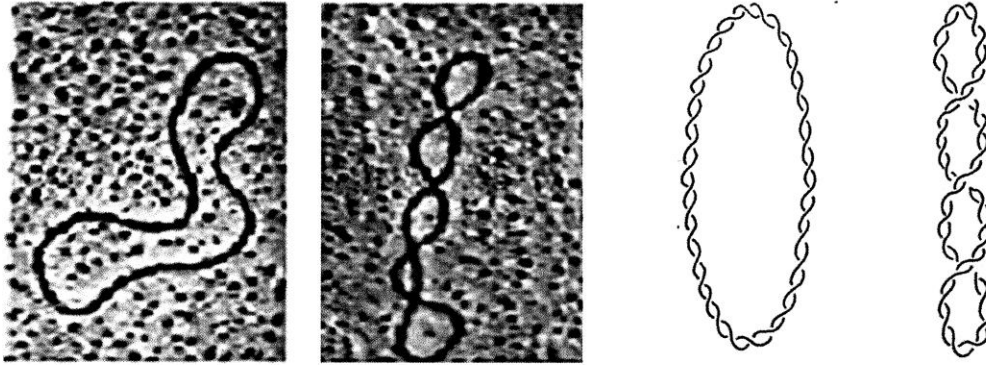
Telomerase verhindert, dass die Chromosomenenden bei jedem Replikationszyklus kürzer werden.



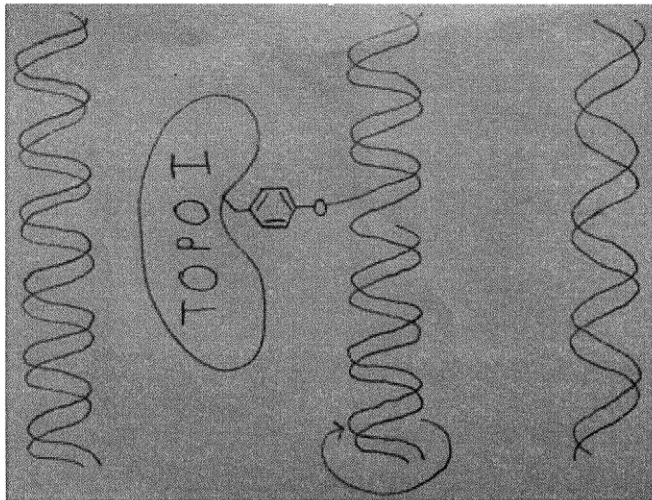
Posaunen-Modell (*trombone model*) der DNA-Replikation

Das Modell erklärt, wie die beiden Stränge an einem einzigen DNA-Polymerase-Komplex (Replisom) repliziert werden können. Der DNA-Polymerase-Komplex enthält zwei miteinander verbundene DNA-Polymerasen



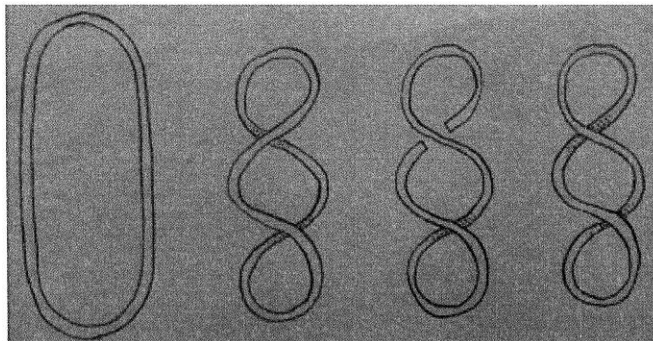


Topoisomerase I ist dadurch gekennzeichnet, dass sie **ATP-unabhängig** arbeitet, einen vorübergehenden **Einzelstrangbruch** verursacht und den **Grad der Superspiralisierung nur verringern** kann.



Topoisomerase II ist dadurch gekennzeichnet, dass sie **ATP benötigt**, einen vorübergehenden **Doppelstrangbruch** verursacht und den **Grad der Superspiralisierung erhöhen und verringern** kann.

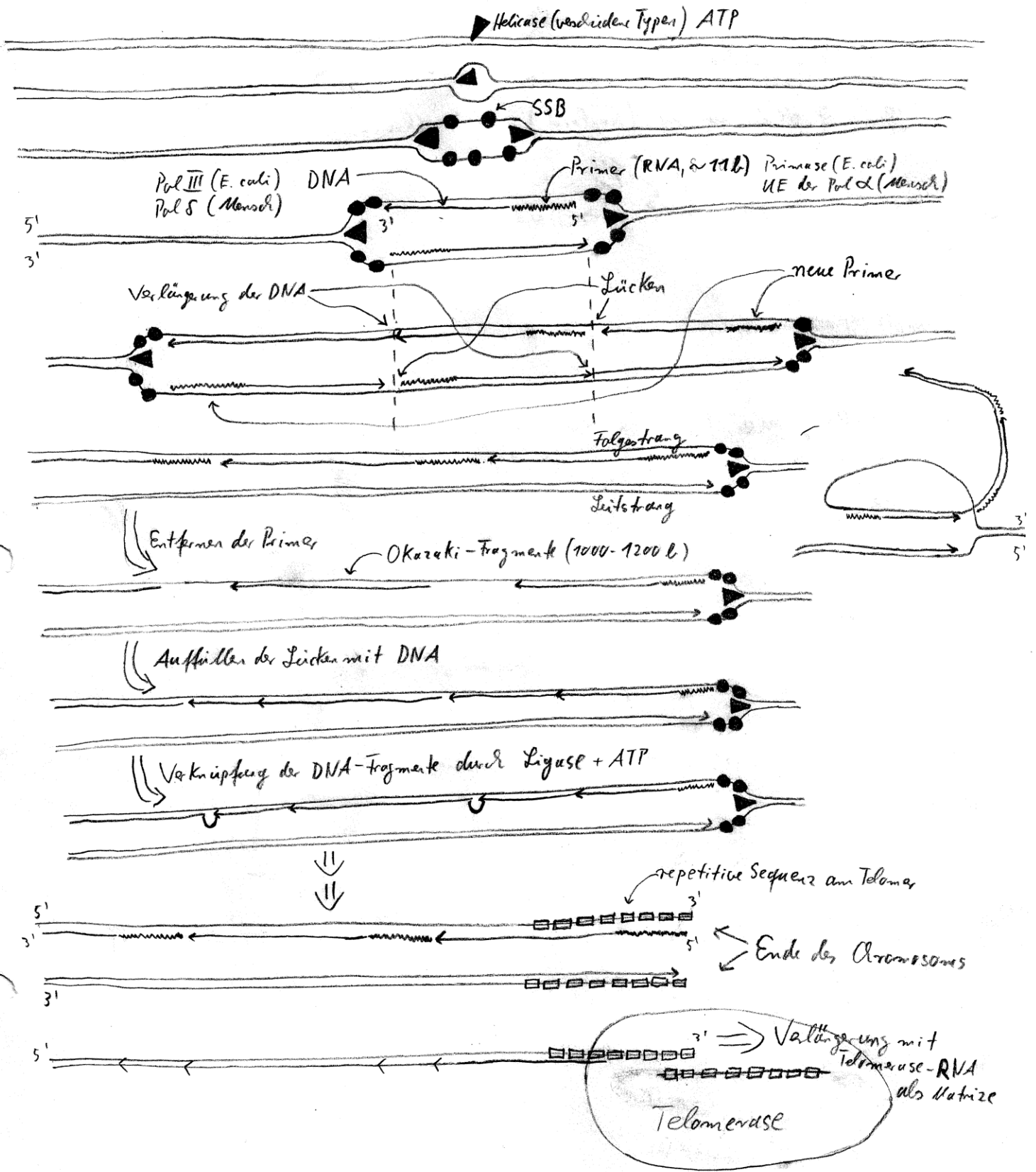
Die Topoisomerase II des Menschen kann den Grad der Superspiralisierung allerdings nur verringern.



Die Topoisomerase II der Bakterien wird häufig als **Gyrase** bezeichnet. Spezifische Hemmstoffe der bakteriellen Topoisomerase II werden als Antibiotika eingesetzt. Der bekannteste Vertreter dieser **Gyrase-Hemmer** ist **Ciprofloxacin**.

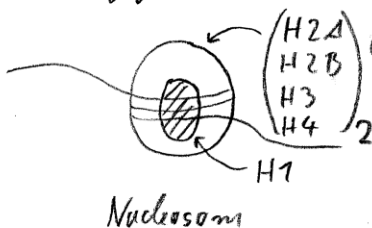
	<i>E. coli</i>	Mensch
Genomgröße	ca. $4,6 \cdot 10^6$ Basenpaare (bp)	ca. $3,2 \cdot 10^9$ Basenpaare (bp)
Gesamtlänge der DNA	ca. 1,6 mm	ca. 1,1 m (haploider Chromosomen-Satz)
Genomorganisation	ein ringförmiges Chromosom	23 lineare Chromosomen (haploider Chromosomen-Satz)
Replikationsdauer	ca. 50 min	ca. 8 h
Startpunkt der Replikation	ein <i>origin of replication</i> bestehend aus 245 bp mit definierter Sequenz	ca. 30.000 nur ungefähr festgelegte AT-reiche Sequenzbereiche im Abstand von ca. 150 kbp
Synthese der RNA-Primer	Primase synthetisiert den RNA-Primer (typischerweise 11 Ribonucleotide)	Eine Untereinheit der DNA-Polymerase α (Initiatorpolymerase) synthetisiert den RNA-Primer (5–15 Ribonucleotide). Die DNA-Polymerase α hängt dann noch 50–100 Desoxyribonucleotide an den RNA-Primer.
Hauptenzym der DNA-Synthese	DNA-Polymerase III	DNA-Polymerase δ (unter Beteiligung von DNA-Polymerase ϵ ¹)
Beseitigung der RNA-Primer	RNase H beseitigt größten Teil des Primers; DNA-Polymerase I beseitigt durch 5'→3'-Exonucleaseaktivität das letzte unmittelbar an die DNA gebundene Ribonucleotid	RNase H beseitigt größten Teil des Primers; FEN-1 (<i>flap endonuclease-1</i>) beseitigt durch 5'→3'-Exonucleaseaktivität das letzte unmittelbar an die DNA gebundene Ribonucleotid
Auffüllen der Lücken nach Beseitigung der Primer	DNA-Polymerase I	DNA-Polymerase δ
Verknüpfung der Okazaki-Fragmente	DNA-Ligase, Energiegewinn durch Spaltung von NAD^+	DNA-Ligase, Energiegewinn durch Spaltung von ATP
Verhinderung der Verkürzung der Chromosomenenden	nicht erforderlich, wegen Ringstruktur des Chromosoms	Telomerase verlängert die Chromosomenenden mit einem kurzen RNA-Molekül als Matrize (Reverse Transcriptase-Aktivität).

¹Nach der aktuellen Lehrmeinung synthetisiert DNA-Polymerase ϵ den Führungsstrang und DNA-Polymerase δ den Folgestrang. Eine neue Studie kommt jedoch zu dem Schluss, dass beide Stränge durch DNA-Polymerase δ synthetisiert werden; DNA-Polymerase ϵ hat nach dieser Studie ein Korrekturlesefunktion speziell für den Leitstrang (Johnson et al. 2015; Stillman 2015).



Topoisomerase I nur Entspiralisierung, Einzelstrangbruch, Verknüpfung mit Tyr-Rest

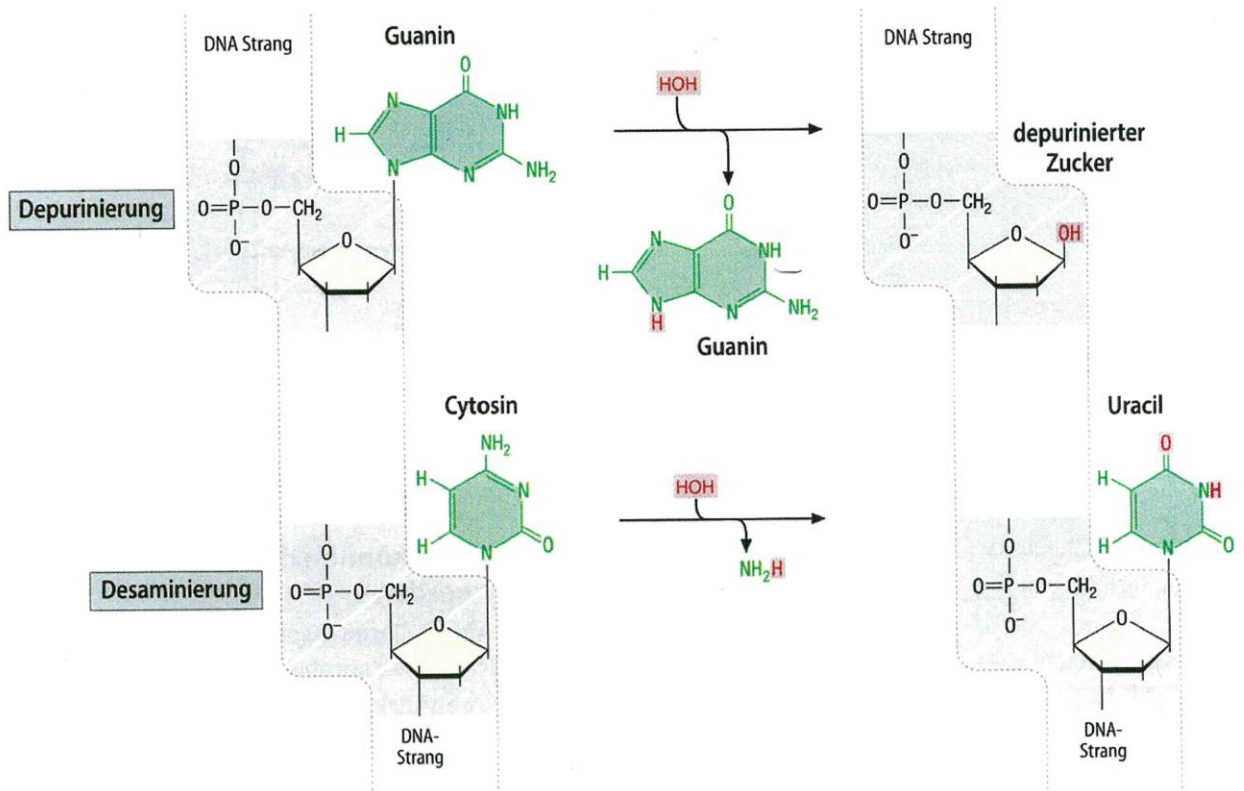
Topoisomerase II
= Gyrase Spiralisierung oder Entspiralisierung, Doppelstrangbruch, ATP
Gyrasehemmer z.B. Ciprofloxacin (Antibiotikum)



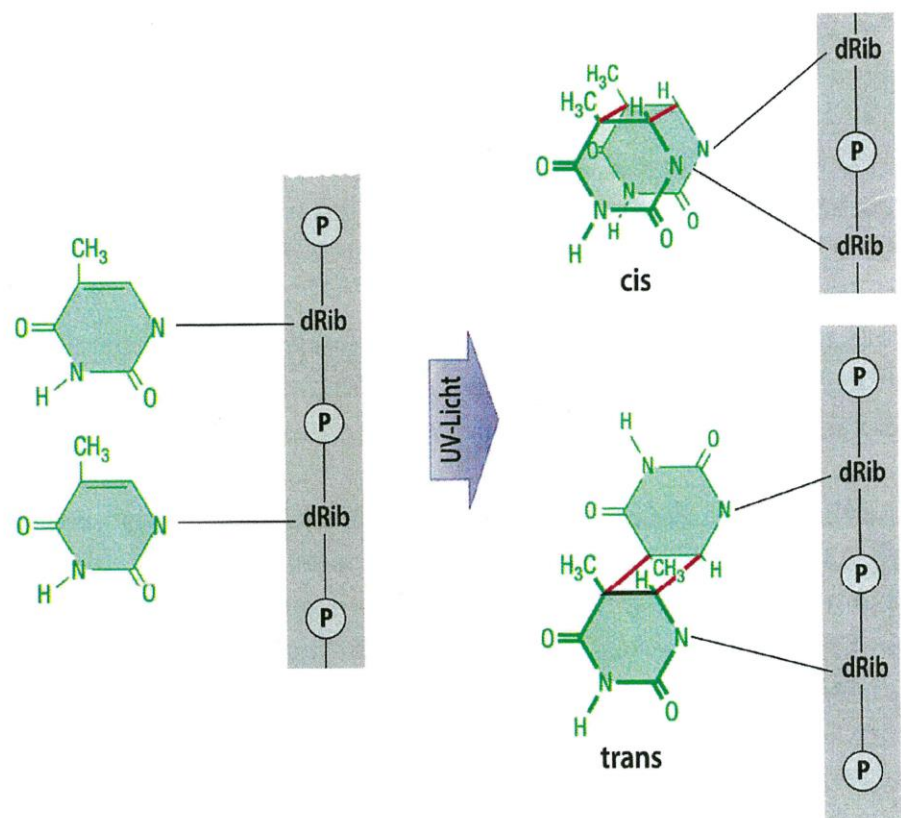
Oktaemer Histone: basisch, enthalten viele pos. geladene AS → Lys, Arg
Modifizierung bei Genaktivierung: (kein His)
Acetylierung von Lys: + → neutral
Phosphorylierung, Methylierung, ADP-Ribosylierung

Heterochromatin färbt sich gut inaktiv kondensiert

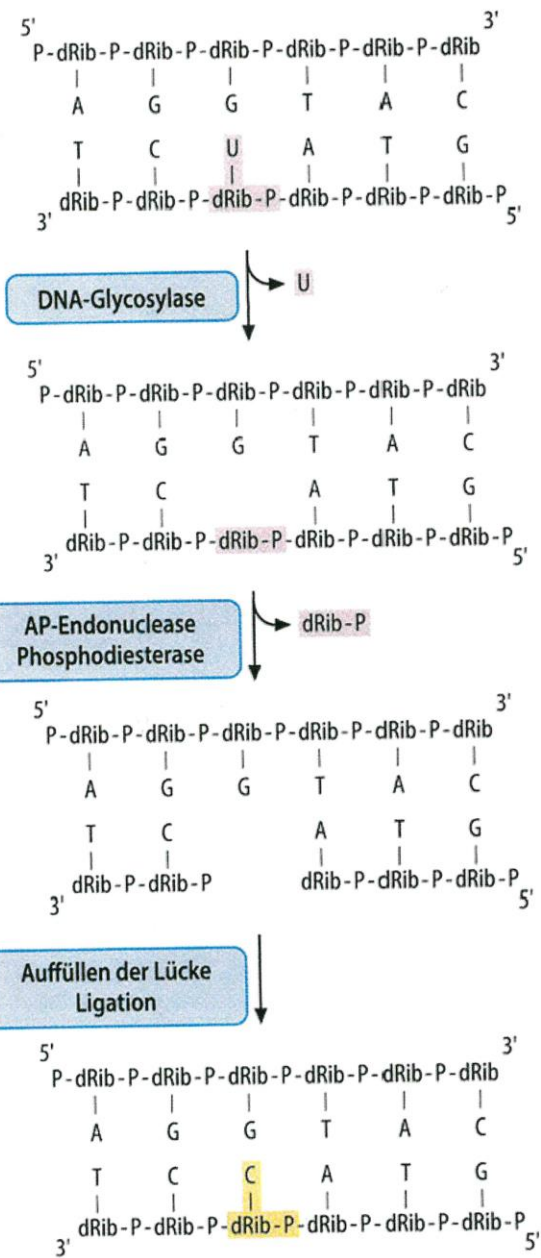
Euchromatin färbt sich schlecht aktiv offener (Histone modifiziert)



■ Abb. 45.1 Instabilität der DNA durch Depurinierung und Desaminierung. (Einzelheiten s. Text)



■ Abb. 45.2 Dimerisierung von benachbarten Thyminresten durch UV-Licht



Mechanismus der short patch-Basenexcisionsreparatur.

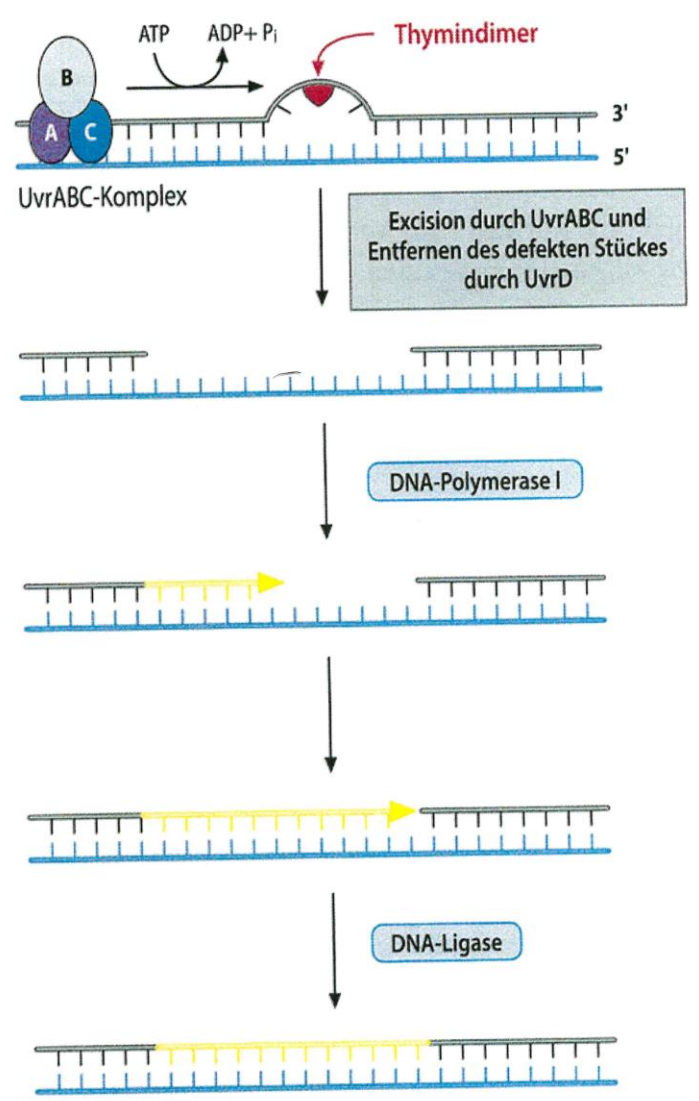
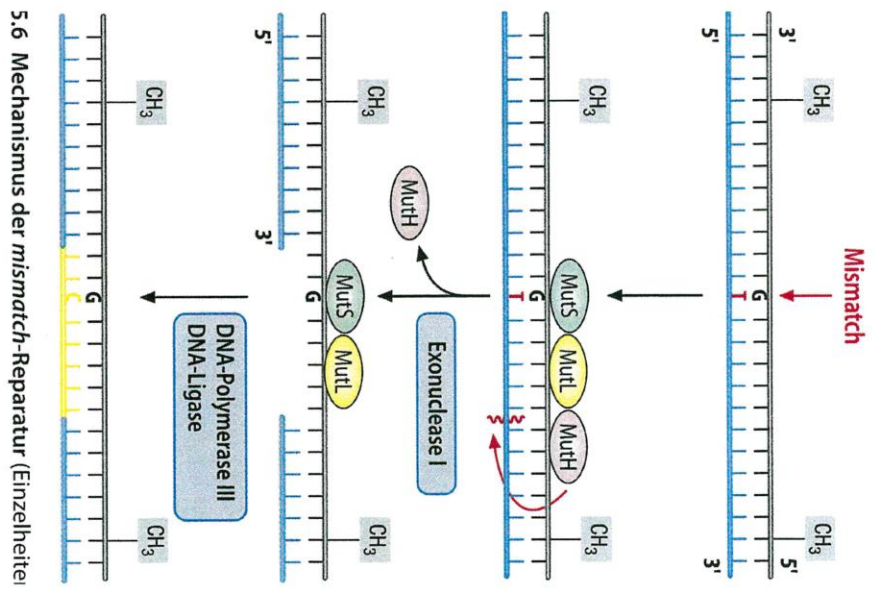


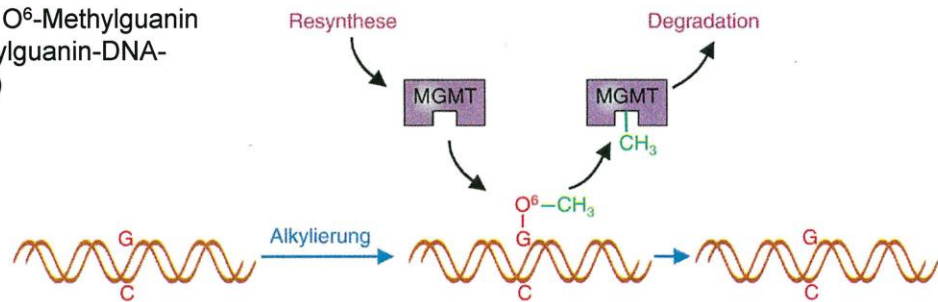
Abb. 45.5 Mechanismus der Nucleotidexcisionsreparatur. (Einzelne



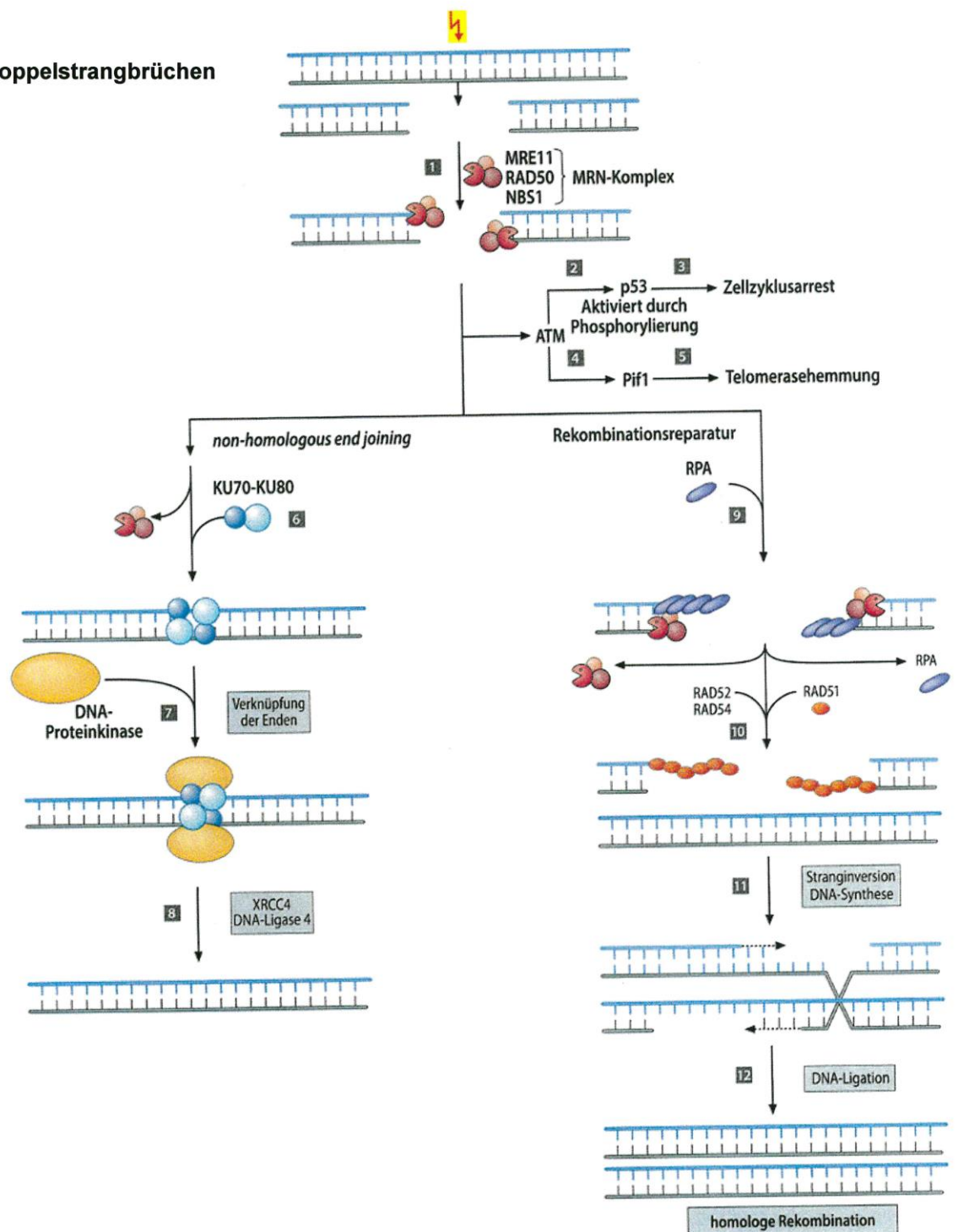
5.6 Mechanismus der mismatch-Reparatur (Einzelne

Reversionsreparatur von O⁶-Methylguanin in der DNA durch O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)

aus Aktories 9. Auflage



Reparatur von Doppelstrangbrüchen



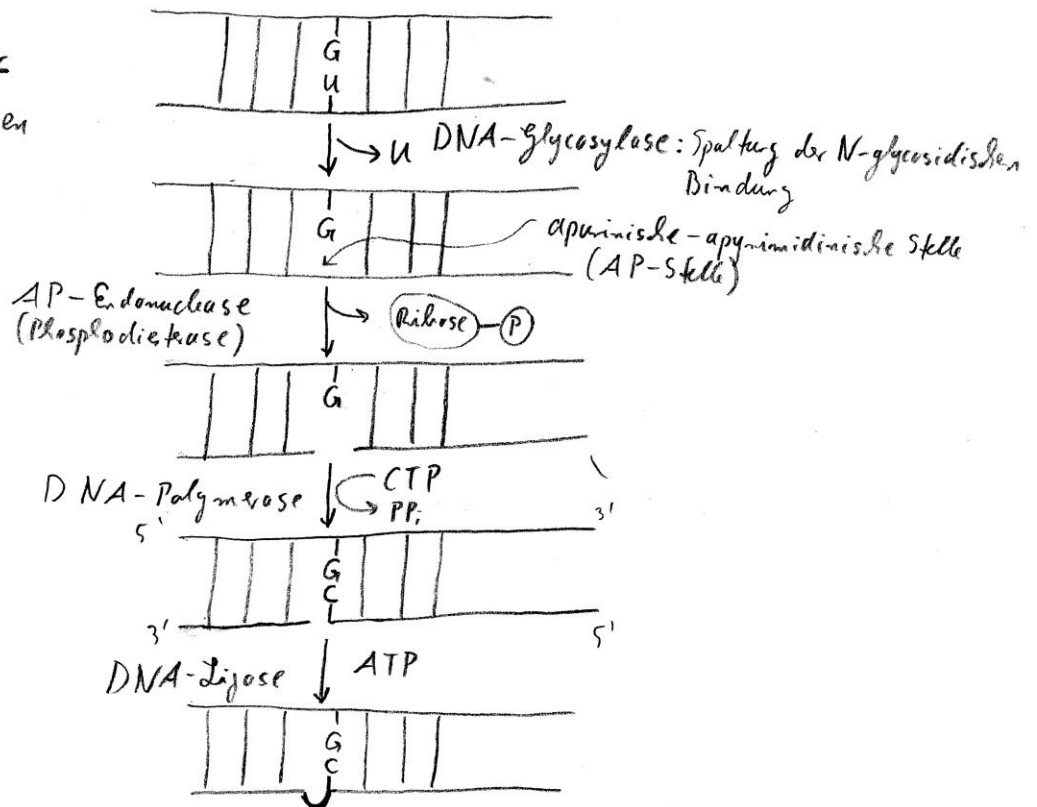
aus Löffler 9. Auflage

DNA-Reparaturmechanismen

Einzelstrangschäden

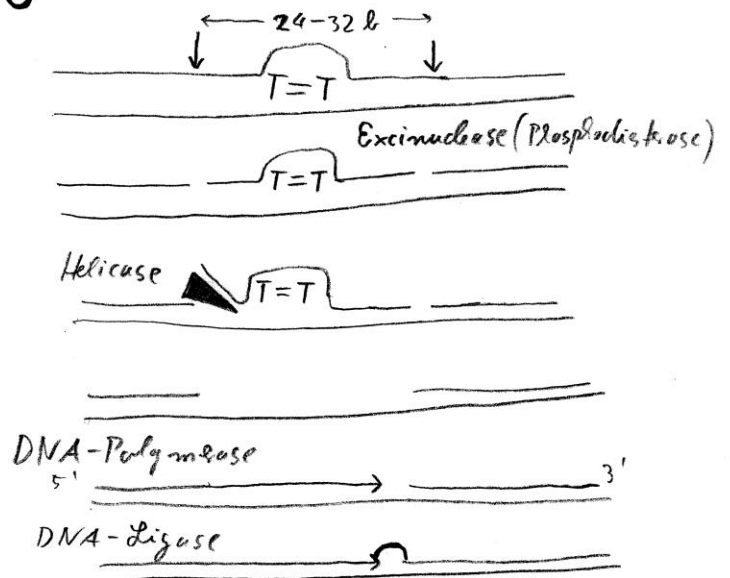
Basenexcisionsreparatur

- modifizierte Basen
- U aus C entstanden



Nucleotidexcisionsreparatur

- Thymin-dimere
- Defekt: Xeroderma pigmentosum



DNA-Photolyase

nicht beim Menschen

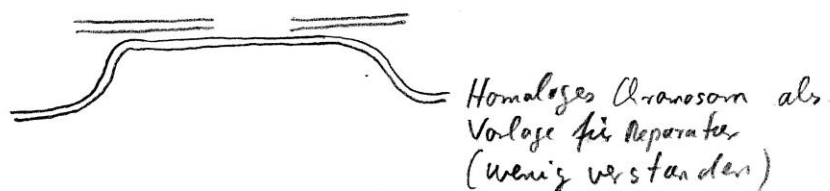


Doppelstrangschäden

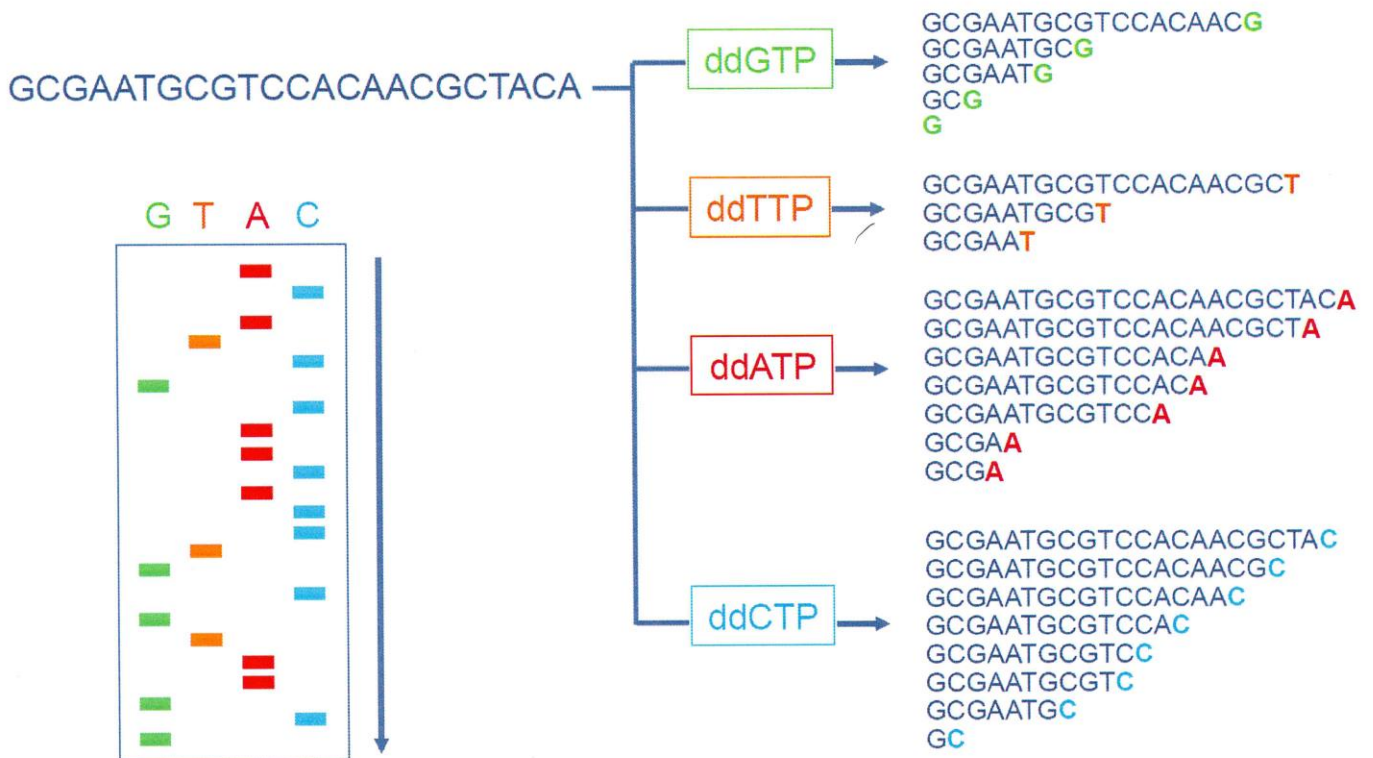
nicht-homologe Reparatur



homologe Reparatur



DNA-Sequenzierung (Sanger-Methode)



Automatische DNA-Sequenzierung

- Markierung der 4 unterschiedlichen ddNTPs mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen
- Auftrennung im Gemisch in einer einzigen Spur
- Auslesen mit einem Fluoreszenzdetektor

